

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 148

Travail du Laboratoire de Pathologie générale
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie

MÉTABOLISME
DES
CORPS AZOTÉS ET DES HYDRATES DE CARBONE
chez les Néoplasiques

GLUTATHION DU SANG

THÈSE
POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 9 Avril 1930

PAR

Alexandre CHATAIN

Interne en Pharmacie des Hôpitaux
Diplômé de Bactériologie de l'Université de Lyon

Né à Nancy, le 25 Janvier 1906



LYON ET VILLEURBANNE
ASSOCIATION TYPOGRAPHIQUE
P. PINTAPARIS, Directeur

1930

MÉTABOLISME
des
CORPS AZOTÉS ET DES HYDRATES DE CARBONE
chez les Néoplasiques

GLUTATHION DU SANG

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 148

Travail du Laboratoire de Pathologie générale
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie

MÉTABOLISME
DES
CORPS AZOTÉS ET DES HYDRATES DE CARBONE
chez les Néoplasiques

GLUTATHION DU SANG

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 9 Avril 1930

PAR

Alexandre CHATAIN

Interne en Pharmacie des Hôpitaux
Diplômé de Bactériologie de l'Université de Lyon

Né à Nancy, le 25 Janvier 1906



LYON ET VILLEURBANNE
ASSOCIATION TYPOGRAPHIQUE
P. PINTAPARIS, Directeur

1930

PERSONNEL DE LA FACULTÉ



Doyen honoraire M. L. HUGOUNENQ
Doyen M. J. LEPINE.
Assesseur..... M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, BARD, LANNOIS

PROFESSEURS

Cliniques médicales	}	MM. PIC.
Cliniques chirurgicales		PAVIOT.
Clinique obstétricale et Accouchements.....		TIXIER.
Clinique ophtalmologique		BERARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique.....		ROLLET.
Clinique des maladies des enfants.....		NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes.....		LEPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie		MOURIQUAND.
Clinique des maladies des voies urinaires.....		VILLARD.
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....		COLLET.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie...		ROCHET.
Chimie biologique et médicale.....		NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie.....		CLUZET.
Matière médicale et Botanique.....		HUGOUNENQ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....		MOREL.
Anatomie		BRETIN.
Histologie		GUIART.
Physiologie		LATARJET.
Pathologie interne		POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales.....		DOYON.
Anatomie pathologique		FROMENT.
Chirurgie opératoire		CADE.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.		FAVRE.
Médecine légale		PATEL.
Hygiène		ARLOING (F.).
Thérapeutique		ETIENNE MARTIN.
Pharmacie		COURMONT (P.).
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....		SAVY.
		LEULIER
		PIERY.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	MM. VALLAS.
— — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN.
— — Chimie minérale	BARRAL.
— — Urologie	GAYET.

CHARGES DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon).
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	RHENTER.
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER.
Applications du radium.....	NOGIER.
Stomatologie	TELLIER.

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
GARIN.	MAZEL.	CHEVALLIER.	MARTIN (Joseph).
TRILLAT.	SANTY.	DUMAS.	ROCHET (Ph.).
SARVONAT	DUNET.	DUFOURT.	WERTHEIMER.
FLORENCE (G.).	CHALIER (André)	DEVIC.	GATE.
ROCHAIX.	CHALIER (Joseph).	GABRIELLE.	BERNHEIM.
RHENTER.	NOEL.	MANCEAU.	DECHAUME.
			POLLOSSON.

M. BAYLE, Secrétaire

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. CADE, Président — M. BARRAL Assesseur.
MM. CORDIER et MANCEAU, Agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS.

A MES PARENTS.

Je dédie ce modeste travail, faible gage
de ma profonde affection et de ma reconnaissance infinie.

A MES SŒURS.

A TOUS LES MIENS.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. CADE,
*Professeur de Pathologie générale,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur.*

Il n'a pas cessé de guider nos recherches avec la plus grande bienveillance. Nous le prions de croire à notre respectueuse reconnaissance et à notre absolu dévouement.

A MES JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. BARRAL,
*Professeur de Chimie minérale,
Chevalier de la Légion d'honneur.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ V. CORDIER,
*Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. MANCEAU,
Chevalier de la Légion d'honneur.

Hommage respectueux.

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
ET DES HÔPITAUX DE LYON.

A MES CAMARADES D'INTERNAT.

A MES AMIS.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

La recherche des troubles ou des modifications du sang a toujours été au premier plan des études biologiques sur le cancer.

Sans pouvoir définir exactement les modifications physico-chimiques des humeurs au cours de la maladie cancéreuse, un grand nombre d'expérimentateurs ont réussi à produire chez l'animal une phase humorale, une période de malignité biologique, qui semble même précéder l'éclosion du cancer. La notion de milieu, de terrain cancérisable, de conditions humorales spéciales, prend de plus en plus une place prépondérante, et l'on ne peut mieux résumer la tendance actuelle que par cette phrase de BANG [58] : « Le cancer est toujours constitué biologiquement avant de l'être histologiquement. »

Il paraît donc, à priori, que l'examen du sang soit susceptible de fournir au clinicien des renseignements utiles et qu'on en puisse attendre des précisions au triple point de vue du diagnostic, du pronostic et de la conception pathogénique du cancer.

Au point de vue diagnostic, l'intérêt pratique de ces recherches réside surtout dans la différenciation, grâce aux données nouvelles acquises, de certains cas obscurs de pathologie abdominale où la nature de l'affection demeure incertaine jusqu'à la laparatomie exploratrice et même jusqu'à la détermination anatomo-pathologique.

Au point de vue pronostic, on peut, théoriquement, espérer de cet examen quelques renseignements sur la phase d'extension de l'infection néoplasique, sur le degré d'envahissement du système lymphatique, sur les risques de la généralisation cancéreuse. En un mot poser les bases d'une intervention utile.

Enfin, au point de vue pathogénique, on peut concevoir qu'une étude minutieuse soit susceptible d'apporter quelques éclaircissements sur l'étiologie même de la néoplasie.

Aussi les variations du sang chez les cancéreux ont, de longue date, retenu l'attention des cliniciens. Quelques-unes présentent, sans conteste, un réel intérêt. A côté des modifications de la formule sanguine, qui sont des phénomènes secondaires, on doit signaler les perturbations physico-chimiques et chimiques que toute une série de méthodes et de procédés ont réussi à mettre en évidence.

C'est sur ce dernier point que nous avons dirigé nos recherches.

Dans ce travail, nous avons essayé d'apporter quelques éclaircissements sur le métabolisme des matières azotées et des hydrates de carbone en déterminant d'une part l'urée et l'acide urique, et la glycémie d'autre part, dans le sang de différents malades atteints de néoplasmes malins à localisations diverses et plus spécialement du tube digestif.

Nous avons adjoint, le plus souvent, à ces dosages, le dosage du glutathion en raison de l'importance donnée actuellement à ce corps par les biologistes dans les oxydo-réductions intra-cellulaires.

CHAPITRE PREMIER

URÉE

L'urée est le plus simple et le plus abondant des corps azotés organiques. Il provient de la destruction dans l'organisme des protéines de l'alimentation et des tissus. Le métabolisme de l'urée, suivant les données actuelles, peut se résumer ainsi :

Les matières albuminoïdes, qu'elles soient d'origine exogène ou endogène, se dégradent par hydrolyse en acides aminés lesquels donnent naissance par désamination à de l'ammoniac et passent ainsi à l'état d'acides ternaires brûlés ultérieurement par l'organisme. L'ammoniac libéré en s'unissant au gaz carbonique, qui abonde partout dans l'économie, donne du carbamate d'ammoniac lequel, par perte d'une molécule d'eau, se transforme en urée.

C'est surtout dans le foie que se poursuivent ces différentes réactions, ainsi que l'ont montré les expériences classiques de SCHROEDER (1882) et les travaux de RICHET, GOTTLIEB, SWAZ et LOEWI.

Dès les premières heures des recherches biologiques sur le cancer, l'urée urinaire retint l'attention des chercheurs.

M. RAMMELAÈRE écrivait en 1884 : « La malignité morbide désignée cliniquement sous le nom de cancer est le résultat de la viciation de la nutrition intime et la réalité de cette viciation est établie par un abaissement de l'urée urinaire. »

M. ROBIN [63], dans une série de dosages pratiqués à cette époque, montra le peu fondé de cette assertion et les énormes variations de l'urée urinaire chez ces malades suivant leur alimentation. Puis, en 1914, ce savant publia une série de travaux sur les composés azotés de l'urine des cancéreux [64] et concluait que les variations de l'azote total et de l'urée dépendent presque uniquement de l'importance de l'alimentation.

Plus récemment, Marcel LABBÉ et MONZABBER [41] étudièrent les troubles du métabolisme azoté (amino-acidurie, ammoniurie, azote colloïdal) chez différents néoplasiques. Ils concluaient que le cancer ne détermine pas à lui seul des troubles du métabolisme azoté et que ceux-ci, lorsqu'ils existent, sont dus en général à des lésions ou à des troubles fonctionnels du foie.

De ces différents résultats, il ressort que l'étude des corps azotés dans l'urine et particulièrement de l'urée manque de précision. Il faut attribuer les fréquentes contradictions aux irrégularités du régime alimentaire ainsi qu'à la localisation de la tumeur.

Aussi, de même que les variations de l'urée urinaire offrent peu d'intérêt dans les néphrites, il apparaît que son étude dans le cancer n'est pas susceptible d'apporter des précisions utiles. Les méthodes d'analyse se perfectionnant les chercheurs en vinrent à étudier l'urée dans le sang.

LOEPER, TINJ et TONNET [51], dans un travail sur l'équilibre azoté sanguin des cancéreux, signalent l'élévation fréquente de l'urée dans le sang en dehors de toute lésion rénale cliniquement appréciable. Cette azotémie étant d'autant plus accentuée que la mort est plus proche.

MM. RAMOND et ZIZINE [57], dans quelques analyses, constatent l'augmentation, dans le sang de néoplasiques du tube digestif, des substances azotées à poids moléculaire élevé (polypeptides) et un léger accroissement de l'urée.

Au contraire, MM. SURMONT, TIPREZ et DRUART signalent la grande proportion d'hypo-azotémie trouvée chez 300 malades atteints ou suspects de néoplasie. Leurs chiffres oscillant entre 0 gr. 10 et 0 gr. 35 [76].

De notre côté, nous avons déterminé l'urée sanguine chez tous nos cancéreux.

Au sujet du dosage de l'urée dans le sang, il a paru un grand nombre de publications, de méthodes cliniques et chimiques et faire un historique de la question nous mènerait trop loin. Le procédé classique à l'hypobromite de soude, employé dans les conditions scientifiques requises (solution type d'urée) donne des résultats très satisfaisants. C'est cette méthode que nous avons utilisée en donnant la préférence à l'appareil d'Yvon sur cuve à mercure.

Couramment employée, parce que simple, rapide et remarquablement constante dans ses résultats, cette méthode a été très vivement critiquée.

L'hypobromite n'est pas, en effet, sans attaquer certains composés azotés du sang autres que l'urée (créati-

nine, acide urique, purines, etc.) et on en a inféré que la méthode à l'hypobromite devait nécessairement être fausse.

Quelle importance convient-il d'accorder à ces critiques et par quel taux l'inexactitude inhérente à cette méthode peut-elle se chiffrer ?

Etant donné que l'on connaît mal la vitesse d'attaque des différents composés azotés du sang, il faut comparer les résultats donnés par la méthode à l'hypobromite et ceux donnés par une méthode qui ne dose que l'urée.

M. CHABANIER, dans sa thèse de doctorat, étudie les chiffres fournis par le xanthidrol et l'hypobromite. Il les trouve très voisins.

Plus récemment, F. SCHMID, dans un article paru, en 1923, sur le « Dosage de l'urée par l'hypobromite de soude » (*Archives des Maladies des Reins*), montre la concordance parfaite des résultats donnés par le xanthidrol et par l'hypobromite.

Voici quelques chiffres significatifs donnés par cet auteur :

	Xanthidrol	Hypobromite
Sang I.....	0,334	0,33
Sang II.....	0,306	0,318
Sang III.....	0,338	0,336

MM. AMBARD et SCHMID ont voulu reprendre une étude de contrôle de la méthode à l'hypobromite. « Comme la critique vient aujourd'hui des Américains, écrivent ces auteurs, qui usent exclusivement de la méthode à l'uréase, nous avons cru opportun de prendre cette méthode comme terme de comparaison. »

Voici quelques-uns de leurs chiffres.

	Hypobromite	Uréase
Sang I.....	0,326	0,331
Sang II.....	0,331	0,32
Sang III.....	0,214	0,203
Sang IV.....	0,225	0,299

Nous concluons donc, avec eux, en disant que les résultats trouvés avec l'hypobromite concordent à 2-3 % près avec ceux trouvés par l'uréase et par le xanthidrol.

Voici les chiffres d'urée dans le sang que nous avons trouvés chez les néoplasiques examinés :

0 gr. 12, 0 gr. 15, 0 gr. 21, 0 gr. 16, 0 gr. 25, 0 gr. 22,
0 gr. 25, 0 gr. 10, 0 gr. 10, 0 gr. 17, 0 gr. 17, 0 gr. 25,
0 gr. 50, 0 gr. 15, 0 gr. 80, 0 gr. 30, 0 gr. 18, 0 gr. 27,
0 gr. 20, 0 gr. 27, 0 gr. 21, 0 gr. 34, 0 gr. 35, 0 gr. 25,
0 gr. 44, 0 gr. 30, 0 gr. 35.

Si nous analysons ces différents résultats, il apparaît que la très grande majorité des malades examinés avaient une azotémie ou normale ou abaissée. Seuls deux néoplasiques, dont la généralisation était très avancée, présentaient une rétention uréique, syndrome d'une atteinte rénale et encore ce signe manquait-il chez des malades dont l'état pathologique était aussi grave.

Ces résultats sont d'ailleurs en pleine concordance avec les travaux de RENAUD [60], de SUZUE et KITOZU [77] et les différents examens de REDING et SLOSSE [58] qui concluaient à l'intégrité des fonctions rénales au début de l'évolution et à la période d'état de la maladie cancé-

reuse, l'insuffisance de cette glande dans la néoplasie étant toujours une complication, un épisode, symptôme de défaillance organique totale et pouvant manquer à la veille même de la mort.

L'étude parallèle de l'uricémie nous permettra de confirmer ces assertions et d'apporter peut-être une explication à l'hypo-azotémie constatée.

CHAPITRE II

ACIDE URIQUE

Découvert simultanément par SCHEELE et BERGMANN, en 1775, dans les calculs vésicaux, puis par de nombreux chercheurs dans différents produits excrémentiels ; étudié au point de vue chimique par LIEBIG, WOEHLER et Emile FISCHER, l'acide urique fut caractérisé dans le sang par VON JACKSH et KLEMPERER. Ces auteurs montrèrent sa présence au cours de certaines maladies : fièvre typhoïde, pneumonie, goutte, leucémie, néphrite. GARROD, par sa méthode dite du fil, montra la cristallisation de l'acide urique dans le sérum des gouteux et des néphritiques et, avec ce même procédé, SALOMON signala l'uricémie dans l'anémie pernicieuse, OLIVER dans le saturnisme. Enfin HMG [25] émit toute une théorie sur l'acide urique et les maladies qu'il engendre. Mais tous ces auteurs n'admettaient pas la présence de l'acide urique dans le sang normal.

Ce fut Armand GAUTIER qui montra, en 1898, sa présence dans le sang en dehors de tout état pathologique.

Dès lors le problème de l'origine de l'acide urique était posé.

Métabolisme de l'acide urique.

On admit longtemps que l'acide urique n'était qu'un intermédiaire du métabolisme des protéines et LEHMANN écrivait, en 1853, dans son traité de chimie physiologique : « L'acide urique est situé à un échelon au-dessus de l'urée. »

Cette théorie, séduisante par sa simplicité, fut ruinée par les expériences de HORBACZEWSKI qui, en 1890, apporta la preuve définitive que l'acide urique « n'est pas un produit vers l'urée », mais l'aboutissant principal des transformations que les nucléoprotéides subissent dans l'organisme. Ses expériences, reprises par SIVEN, SPITZER, WIENER et KOSSEL, servirent de base à la théorie actuelle du métabolisme de l'acide urique.

Rappelons brièvement les notions acquises.

L'acide urique provient des nucléoprotéides de l'alimentation et des tissus et plus spécialement des acides nucléiques résultant d'ailleurs de l'hydrolyse de ces derniers. Les acides nucléiques sont formés par l'association de quatre molécules d'acide phosphorique dont chacune forme une combinaison éthérée avec un reste hydro-carboné (hexose ou pentose), lié lui-même à une base purique (guanine ou adénine), ou pyrimidique (cytosine ou uracile). Chaque groupe phosphoré peut donc être schématisé de la manière suivante :

Reste phosphorique — Noyau sucré — Base.

Chacun de ces groupements étant désigné sous le nom de nucléotide, l'acide nucléique doit être considéré comme un tétra-nucléotide.

L'hydrolyse des acides nucléiques par des diastases spéciales de l'organisme, les nucléases, dédouble ces acides en leurs mononucléotides constitutants. Puis, sous l'action de deux nouvelles diastases, chaque nucléotide perd son acide phosphorique et le reste formé par l'union du sucre et de la base constitue ce qu'on appelle un nucléoside qui, en se dédoublant à son tour, donne naissance aux bases puriques et pyrimidiques. Sous l'influence d'une diastase oxydante, celles-ci se transforment enfin en acide urique.

La grande diffusion des diastases dans les organes, la puissance de leur action dans les phénomènes d'autolyse font de ces ferments les agents du métabolisme urique et si le foie intervient il n'exerce aucune action spéciale.

Acide urique dans le cancer.

Peu nombreux sont les travaux ayant paru sur l'acide urique dans les néoplasies. Les recherches se sont localisées dans l'étude de son élimination urinaire et les résultats publiés sont, de ce fait, souvent contradictoires.

HORBACZEWSKI constate le premier, en 1880, une augmentation relative de l'acide urique urinaire. ROYLE et CARIO, d'autre part, confirment ces résultats. A. ROBIN [65], dans une série d'analyses, conclut que les variations de l'acide urique échappent à toute systématisation: celles-ci oscillant dans les limites extrêmes de 0 gr. 30 à 1 gr. 3. Il en est de même du rapport azote urique et azote purique à l'azote total. Le rapport de l'acide urique et des corps puriques à l'acide phosphorique n'est pas,

suivant cet auteur, particulièrement augmenté chez les cancéreux.

G. SETTI, dans une série d'observations, signale que l'acide urique est relativement accru dans quelques cas et abaissé dans nombre d'autres.

De notre côté, nous avons déterminé l'acide urique urinaire des vingt-quatre heures chez quelques néoplasiques.

Il existe de nombreuses méthodes de dosage de l'acide urique. La méthode que nous avons employée est le procédé de GRIGAUT de dosage colorimétrique de l'acide urique dans le sang appliqué à l'urine.

Cette méthode que nous exposerons ultérieurement, avec quelques détails, donne, ainsi que l'ont montré RIEGLER [66] et plus récemment M. THIERY [79], des résultats très voisins de ceux fournis par les méthodes volumétriques à la condition toutefois que le malade ne soit pas soumis à une médication phénolée qui troublerait le dosage.

Voici les chiffres que nous avons trouvés : acide urique par vingt-quatre heures :

0 gr. 52, 0 gr. 50, 0 gr. 87, 0 gr. 58, 0 gr. 52, 0 gr. 45,
0 gr. 50, 0 gr. 61, 0 gr. 90, 0 gr. 49, 0 gr. 50, 0 gr. 70,
0 gr. 42.

Ces résultats oscillent dans les limites normales et ne sont guère significatifs.

Pour apprécier, en effet, avec exactitude l'excès ou l'insuffisance de la désassimilation des tissus, il est tout à fait indispensable de tenir compte du régime alimentaire et d'établir le bilan de l'azote en mettant en balance

les entrées et les sorties. Une telle détermination est pratiquement impossible et c'est pour cela qu'il est illusoire de vouloir demander à l'analyse d'urine des éléments d'appréciation sur les troubles du métabolisme urique que seule peut donner l'analyse du sang.

Aussi ne pouvant faire état de ces chiffres et devant le peu de valeur que l'on doit accorder à l'étude des éliminations urinaires nous nous sommes efforcés d'aller chercher nos éléments de jugement dans le sérum sanguin lui-même.

Nous avons dosé de préférence l'acide urique du sérum, c'est-à-dire l'acide urique libre ou salifié ; la teneur des hématies en acide urique étant toujours beaucoup plus élevée et sujette à des variations moins importantes.

La nature même de l'acide urique des hématies n'est d'ailleurs pas nettement définie. Voici, sur cette question, l'opinion de M. GUILLAUMIN : « Il resterait à préciser la nature exacte des composés qui sont présents dans le sérum et surtout dans les hématies et qui réagissent sur le phosphotungstate alcalin sans présenter toutes les propriétés de l'acide urique libre. Peut-être le phénomène peut-il être attribué, au moins partiellement, à des molécules complexes où l'acide urique est combiné soit à des protéiques, soit à des sucres. On n'aura la preuve de l'existence de ces composés qu'en les isolant en nature et non par la seule étude des colorations du réactif phosphotungstique ; la voie est ouverte de ce côté par un travail de DAVIS et BÉNÉDICT qui ont mis en évidence l'existence d'un complexe acide urique-pentose dans le sang de bœuf. Et même si la totalité des corps pertur-

bateurs du dosage étaient, selon GRIGAUT, des complexes uricogènes, il y aurait lieu, dans la plupart des cas de distinguer entre ceux-ci et l'acide urique libre, comme on distingue le sucre protéidique du sucre libre.

L'étude de l'acide urique du sang total chez ces malades pouvant cependant présenter un certain intérêt, nous avons effectué cette détermination aussi souvent qu'il nous a été possible.

Dosage de l'acide urique dans le sang.

Etant donnée la faible teneur du sang en acide urique, les méthodes de dosage couramment employées pour les urines ne pouvaient être utilisées. De ce fait la détermination de l'acide urique du sang est restée longtemps impossible.

Si H. GARROD, en 1848, montra la présence de l'acide urique dans le sang, en précipitant ce corps sur un fil de coton à l'aide d'acide acétique, il n'en est pas moins vrai que, quelque ingénieux que fut ce procédé, il ne se prêtait pas à des dosages précis. Aussi l'étude de l'uricémie fut-elle rapidement abandonnée.

En 1911, AUFRECHT [4] proposa une technique de dosage de l'acide urique sous forme d'urate d'ammoniaque. Mais le volume considérable de sang nécessaire rendait ce procédé inapplicable en pratique.

Signalons aussi la méthode de KOWARSKI basée sur la propriété qu'offre l'acide urique de s'unir à la pipéridine.

En 1912, O. FOLIN [27-28] proposa une méthode colorimétrique basée sur la coloration bleue que donne l'acide urique avec le réactif phosphotungstique en pré-

sence d'un excès de carbonate de soude, réaction d'ailleurs signalée en France par MOREIGNE 52¹ en 1898.

Plus récemment, M. GRIGAUT a mis au point cette méthode. Sa technique, que nous avons employée dans nos différents dosages, s'inspire des recherches de FOLIN et DENIS, mais en diffère par le fait que la réaction avec l'acide phosphotungstique est pratiquée directement sur le filtrat sanguin, désalbuminé par l'acide trichloracétique, au lieu de porter sur l'acide urique séparé sous forme de précipité argéntico-magnésien. On évite ainsi la cause d'erreur due à la solubilité partielle de ce précipité dans l'eau et qui n'est pas négligeable [33-34].

Les solutions nécessaires sont :

1° Acide trichloracétique à 20 % ;

2° Solution de carbonate de soude pur et sec à 20 % ;

3° Réactif phosphotungstique :

Tungstate de soude..... 100 gr.

Acide phosphorique à 60° B..... 80 cc.

Eau distillée 800 cc.

Faire bouillir le mélange pendant une heure en plaçant un entonnoir dans le col du ballon. Laisser refroidir et compléter le volume à un litre avec de l'eau distillée.

4° Solution mère d'acide urique à 0 gr. 20 %.

De nombreux procédés ont été indiqués pour effectuer rapidement la solution étalon d'acide urique. On a proposé tour à tour le carbonate de lithine, la lessive de soude. GRIGAUT préconise les phosphates mono et bisodique. Plus récemment la pipérazine fut indiquée. Elle permet une dissolution extemporanée et à froid de l'acide urique. La formule de la solution est :

Acide urique pur et sec.....	0 gr. 20
Pipérazine	1 gr.
Eau distillée (q. s. p.).....	1000 cc.

On ajoute 5 centimètres cubes de chloroforme pour empêcher le développement des bactéries et assurer ainsi la conservation de la solution.

Nous nous sommes servi des deux solutions faites soit avec les phosphates, soit avec la pipérazine. Elles nous ont donné toute satisfaction. Il est bon cependant de les renouveler tous les huit jours.

La solution-mère ainsi obtenue sert à préparer les étalons.

Technique.

Cinq centimètres cubes de sérum sanguin ou de sang total sont déféqués par addition d'un égal volume d'acide trichloracétique à 20 %. On filtre et recueille 5 centimètres cubes de filtrat auxquels on ajoute 1 centimètre cube de réactif phosphotungstique.

Dans une éprouvette, on mesure 5 centimètres cubes de solution-mère d'acide urique et 5 centimètres cubes d'acide trichloracétique. C'est cette solution-mère, ainsi diluée au demi par l'acide trichloracétique, qui sert à préparer les étalons.

Dans une série de tubes à essais, on mesure successivement 5 cc., 2 cc. 5, 1 cc. 87, 1 cc. 25 de solution trichloracétique d'acide urique, et quantité d'eau suffisante pour compléter à 5 centimètres cubes. Puis, dans chaque tube, on ajoute 1 centimètre cube de réactif phosphotungstique. Il est facile de voir que cette gamme correspond à 0 gr. 20, 0 gr. 10, 0 gr. 075, 0 gr. 05 d'acide urique par litre.

On verse alors 15 centimètres cubes de la solution de carbonate de soude dans le filtrat sanguin et dans les tubes étalons. Une coloration bleue apparaît. Il suffit de comparer la teinte donnée par le sang avec celle de l'étalon qui s'en rapproche le plus. Cette comparaison peut se faire soit derrière un écran de verre dépoli, soit au moyen du colorimètre qui permet d'apprécier les faibles teintes avec plus de précision. Ces deux déterminations peuvent d'ailleurs se faire parallèlement. Il suffit d'opérer rapidement, les teintes gardant leur intensité pendant cinq minutes au plus.

Le taux normal donné par cette méthode, d'après les recherches de MM. CHAUFFARD, BRODIN et GRIGAUT [17-18], MM. BOULUD et CRÉMEUX [15], et M. P. WEIL [85] oscille entre 0 gr. 04 et 0 gr. 05 par litre de sérum et entre 0 gr. 10 et 0 gr. 15 pour le sang total. Ce sont ces chiffres que nous avons trouvés nous-mêmes chez plusieurs sujets sains.

Technique du dosage de l'acide urique dans l'urine.

Pour déterminer l'acide urique urinaire au moyen de cette méthode, on procède de la façon suivante :

Dans un tube à essais on mesure successivement 1 centimètre cube d'urine, 1 centimètre cube de réactif phosphotungstique et 3 centimètres cubes d'eau. Dans une série de tubes constituant une échelle colorimétrique on mesure, dans chacun d'eux, 1, 2, 3, 4 centimètres cubes de solution-mère d'acide urique à 0 gr. 20 %, puis 1 centimètre cube de réactif phosphotungstique et quantité d'eau suffisante pour faire 5 centimètres cubes.

(Dans les conditions de l'expérience, il est facile de se rendre compte que chaque étalon représente une concentration de 0 gr. 20, 0 gr. 40, 0 gr. 60, 0 gr. 80 d'acide urique par litre.)

On ajoute enfin au contenu de chacun des tubes à essais (urine et étalon) 10 centimètres cubes de carbonate de soude à 20 %. On agite et laisse en contact un quart d'heure au minimum. Au bout de ce temps, la coloration a pris une intensité maximum. Il suffit alors de choisir dans l'échelle colorimétrique l'étalon dont la teinte se rapproche le plus de celle fournie par l'urine et de comparer les liqueurs au colorimètre.

Dans le tableau ci-dessous, nous avons donné parallèlement les chiffres d'acide urique et d'urée obtenus chez les différents néoplasiques examinés.

Observations	Urée	Acide urique	
		Sérum	Sang total
	gr.	gr.	gr.
N° 1	0,12	0,02	
N° 2	0,15	0,025	
N° 3	0,21	0,05	
N° 4	0,16	0,026	0,10
N° 5	0,25	0,04	
N° 6	0,22	0,036	
N° 7	0,25	0,025	
N° 8	0,10	0,0225	0,075
N° 9	0,10	0,015	
N° 10	0,17	0,02	
N° 11	0,17	0,041	0,15
N° 12	0,17	0,029	0,084
N° 13	0,25	0,03	
N° 14	0,15	0,025	
N° 15	0,35	0,025	
N° 17	0,50		0,075

Observations	Urée	Acide urique	
		Sérum	Sang total
	gr.	gr.	gr.
N° 18	0,80	0,05	0,11
N° 19	0,30	0,04	0,125
N° 20	0,18	0,047	0,135
N° 21	0,27	0,024	
N° 22	0,30	0,04	0,092
N° 23	0,44	0,029	0,08
N° 24	0,20	0,02	
N° 26	0,27	0,015	0,07
N° 27	0,21	0,029	0,071
N° 28	0,34	0,029	
N° 29	0,25	0,057	
N° 30	0,35	0,05	0,11

Si nous considérons comme hypo-uricémie, avec CHAUFFARD, BRODIN et GRIGAUT [19], toute uricémie égale ou inférieure à 3 centigrammes, il apparaît que, d'une façon générale, les néoplasiques, quelle que soit la localisation de la tumeur, présentent une hypo-uricémie alliée assez souvent à une hypo-azotémie, celle-ci étant égale ou inférieure à 0 gr. 20.

Sur 28 cas, nous relevons en effet 18 cas d'hypo-uricémie manifeste et appartenant soit à des cancers au début, soit à des néoplasiques en pleine évolution. L'acide urique du sang total, déterminé parallèlement chez quelques malades, suit cet abaissement et atteint des chiffres nettement inférieurs à 0 gr. 10, teneur normale minima du sang.

Les quelques cas qui ne sont pas nettement hypo-uricémiques sont ou normaux-faibles ou normaux, mais jamais hyper-uricémiques. Le seul chiffre (obs. XXIX) légèrement supérieur à la normale appartenant à une malade ayant présenté des crises rhumatismales.

Ces faits montrent bien qu'il n'y a pas, au cours de la maladie cancéreuse, une exagération du métabolisme des nucléoprotéides, mais, au contraire, une orientation nette vers une diminution des échanges.

Nous avons donc trouvé, chez les différents cancéreux examinés, un syndrome hypo-uricémique allié assez fréquemment à une hypo-azotémie ou à une azotémie subnormale. Ces abaissements ne tiennent pas à la localisation de la tumeur puisqu'un cancer du sein donne des variations de même sens qu'un néoplasme du tube digestif. Il nous faut donc admettre une réduction dans le métabolisme azoté portant surtout sur les nucléoprotéides.

Pour expliquer ce fléchissement dans les échanges, il nous semble nécessaire de discuter le rôle de deux facteurs qui doivent à priori être invoqués : l'hypo-alimentation et l'état pathologique.

Quelle est leur part respective et convient-il d'accorder, à un régime restreint toute l'importance qu'à première vue on serait tenté de lui donner.

WIDAL et JAVAL [86], ACHARD et PAISSEAU [2] ont, les premiers insisté sur les variations que l'absorption plus ou moins considérable de matières protéiques fait subir à l'azotémie et il est classique de prescrire un régime hypo-azoté au cours des néphrites urémigènes. L'action bienfaisante d'un tel régime chez les goutteux est assez connue. Il y a plus de soixante ans que GARROD recommandait à ces malades l'usage du pain, du lait et de l'arrow root.

Mais si l'urée et l'acide urique ont une source exogène fournie par l'alimentation, ils ont encore une autre source

qui est la source endogène alimentée par la destruction des tissus et de leurs protéïdes et nucléo-protéïdes constitutants.

La réalité de cette origine se manifeste par le taux de l'excrétion uréique et urique, soit pendant le jeûne absolu, soit pendant le jeûne azoté.

LAMBLING et PIETTRE [42], RANKE, MARÈS, HORBACZEWSKI, SADOWENE [62] ont montré que, au cours d'un régime sans purines, l'individu sain élimine de 0 gr. 30 à 0 gr. 45 d'acide urique par jour. Le taux de l'urée au cours d'un régime végétarien, pauvre en azote, se maintient dans les limites de 15 à 18 grammes.

Cependant plus intéressantes et plus précises sont les études portant sur les variations de ces deux composés dans le sang au cours des modifications apportées dans la nutrition.

L'azotémie dans l'inanition totale ou partielle fut d'abord étudiée par FONTÈS et YOVANOVITCH [30], par RICHET fils et MONCEAU et par PUCHER [56], chez le chien.

Plus récemment, poursuivant ces recherches, M. LENOIR et SARLE [46] étudièrent l'azotémie basale chez l'homme. Ces auteurs, sous le nom d'azotémie basale, désignent le taux d'urée dans le sang de l'homme normal soumis à un régime hypo-azoté comportant de 2.000 à 3.000 calories et moins de 14 grammes de matières protéïques. L'azotémie basale, au cours d'un tel régime, est normalement inférieure à 0 gr. 20.

Des différents travaux entrepris sur les variations de l'uricémie, il résulte que l'alimentation, en dehors de la goutte, ne fait pas beaucoup varier le taux de l'acide urique dans le sang. Chez le sujet normal, un régime

privé de purines, selon Mac LESTER, ADLER et RAGLE, n'abaisse l'acide urique du sang que de 0 gr. 003 par litre. Ces résultats sont d'ailleurs en concordance avec les recherches de LESNÉ, HASARD et LANGLE [47], qui ont montré que le taux d'acide urique du nourrisson, chez qui l'apport exogène est nul, ne s'écarte guère de la normale : 0,035 à 0,04.

En résumé, l'organisme détruit et élimine non seulement ce qu'on lui fournit, mais ce dont il a besoin, c'est-à-dire ses propres matériaux, albuminoïdes en particulier, qui sont nécessaires au maintien de son activité vitale, quand l'apport alimentaire est insuffisant. Ce qui se traduit par une teneur inférieure mais constante de l'urée dans le sang et une uricémie sensiblement normale au cours d'une alimentation anazotée.

Cet apport endogène, normal donc chez l'homme sain, devrait, semble-t-il, être augmenté chez les cancéreux.

Toute tumeur, en effet, est une formation cellulaire exubérante, active, sécrétante. On y trouve des lécithines, des nucléines, de la cholestérine, de la graisse, du glycogène, des protéines de toutes sortes. Substances dont la proportion varie avec la rapidité de l'évolution, de la généralisation et partant avec la gravité. Les noyaux de ses cellules usées offrent à l'organisme un matériel urique abondant et les albumines de la tumeur viennent augmenter considérablement le taux de l'albumose sanguine (LOEPER et TONNET [48-50]).

Il nous paraît donc difficile d'expliquer l'hypo-uricémie quasi générale par nous constatée ainsi qu'une hypoazotémie relativement fréquente sans admettre qu'il y a, au cours de l'affection cancéreuse, une réduction dans

les échanges azotés portant surtout sur les nucléoprotéines. D'autant plus que l'apport exogène chez les malades examinés était loin d'être négligeable. Leur alimentation journalière comportait outre des substances exemptes de purines (pain, œufs, lait, pâtes, pommes de terre), des corps riches en ces composés : viande, jus de viande parfois, poissons, légumineuses.

Un certain nombre de faits viennent apporter quelque appui à cette hypothèse d'un fléchissement dans les échanges azotés.

Tout d'abord, nous devons noter que dans les cas où nous avons trouvé des signes d'insuffisance rénale : albuminurie ou hyper-azotémie, la teneur du sang en acide urique n'est guère modifiée et simplement normale. Or, on sait que l'hyper-uricémie est la règle dans les néphrites, surtout dans les néphrites azotémiques. Signalée par Garrod au siècle dernier, son étude fut poursuivie à l'étranger par BAUMANN, DAVID, STEVENS, FOLIN et DENIS ; en France par CHAUFFARD, BRODIN et GRIGAUT, P. WEILL et GUILLAUMIN [85], [85 bis], PEILLOD [55] et tous ces auteurs s'accordaient, avec MYERS, FINE et LOUG [54], pour faire de l'hyper-uricémie « le signe clinique le plus sensible de l'hypo-perméabilité rénale ».

Dans un métabolisme normal des nucléoprotéides, nous aurions donc dû trouver dans nos deux observations de cancéreux azotémiques (Observations 18 et 17), une élévation de l'acide urique et ceci nous ne l'avons pas constaté.

Un deuxième argument qui doit être invoqué est l'élévation du pouvoir antitryptique du sérum dans le cancer.

Les cellules vivantes, d'une manière générale, et plus particulièrement les globules blancs possèdent le pouvoir d'attaquer les albumines au moyen de ferments, protéases, dont on a pu mettre en relief la présence (JACOBY, VERNON, ABDERHALDEN [1]). Mais à côté de cette protéase, on trouve dans le sérum une substance antagoniste, une antiprotéase, qui confère au sérum un pouvoir anti-protéolytique. Ce ferment, dont l'activité est facile à mesurer, joue dans le métabolisme normal (KURT-MEYER) un rôle régulier en neutralisant les protéases cellulaires. Très rarement diminué, il est au contraire très souvent augmenté dans une série d'affections et principalement dans le cancer où le sérum présente une élévation marquée du pouvoir antitryptique (DELBET, WEYNBERG [23]), agent direct peut-être de l'hyper-albuminose sanguine des néoplasiques en dépit d'une suractivité de l'érepsine (LOEPER, FAROY et TONNET [49]).

Et de même qu'il y a accroissement de l'activité de l'antiprotéase, de même ne peut-on concevoir l'existence d'antinocléases entravant l'action des nucléases existant normalement dans l'économie.

Pour toutes ces raisons et devant l'hypo-uricémie quasi générale des malades examinés et une hypo-azotémie relativement fréquente, il nous semble légitime de conclure qu'il y a, à la période d'état et même au début de la maladie cancéreuse, une réduction des échanges azotés portant surtout et principalement sur les nucléo-protéides (acide urique) avec diminution possible d'un métabolisme général des albuminoïdes (urée).

CHAPITRE III

GLYCÉMIE

L'étude du métabolisme général des glucides dans l'organisme des cancéreux a fait l'objet de travaux innombrables portant soit sur le mécanisme même de la glycolyse dans la cellule cancéreuse, soit sur les variations du sucre sanguin.

Si l'on considère les différents résultats auxquels aboutirent les recherches sur la glycémie dans le cancer, il apparaît que là encore la contradiction est fréquente.

Les premiers travaux sur cette question remontent à FREUD [32] en 1885. Cet auteur considéra le premier l'hyperglycémie comme un moyen de diagnostic. TRINKLER [80] en 1890, reprit cette étude et conclut de ses recherches que l'hyperglycémie existe toujours dans cette affection, surtout dans le carcinome des organes internes.

Plus récemment, ROFFO et RIVAROLA (69), dans une communication, affirment que l'hyperglycémie est la règle dans le cancer du tube digestif. Celle-ci étant d'autant plus marquée que la gêne apportée au fonctionnement du foie est plus grande. Par contre ces modifications seraient nulles ou insignifiantes dans les tumeurs

d'origine épithéliale. Ces auteurs concluent que le dosage du sucre sanguin peut fournir d'intéressants éléments de diagnostic et de pronostic.

Dosant le sucre protéidique chez les cancéreux, BIERRY, RATHERY et M^{lle} LÉVINA [6] signalent l'augmentation considérable de ce complexe dans le sang au cours de cette affection.

Mais par contre, de nombreuses recherches font douter de la constance de l'hyperglycémie dans la néoplasie.

LENOIR, RICHET fils, MATHIEU DE FOSSEY [45], dans un mémoire à la Société Médicale des Hôpitaux étudient la glycémie dans 26 cas de cancer du tube digestif. Ils montrent que les néoplasmes du tube digestif au début de leur évolution ne s'accompagnent pas d'hyperglycémie. Celle-ci pouvant apparaître plus tard dans la moitié des cas seulement, pour revenir d'ailleurs à la normale au moment de la cachexie. Cependant, ils accordent à l'hyperglycémie une certaine valeur pronostique et concluent que l'hyperglycémie dans la néoplasie indique qu'il y a généralisation, donc aucune intervention possible. Par contre, une glycémie normale chez un cancéreux dont l'état général est bon, semble indiquer que l'affection est peu avancée, ce qui peut poser une indication opératoire.

Plus récemment, GAVRILA et SPARCHEZ [32 bis], dans une communication à la Société Roumaine, signalent la glycémie normale qu'ils ont enregistrée dans de nombreux cas de néoplasmes du tube digestif. Celle-ci oscillant entre 0 gr. 80 et 1 gr. 20.

RHODENBURG, KREHBIEL et BERNHARD [61 bis] ont montré dans leur rapport sur les troubles de l'équilibre du

sucré du sang, un abaissement du taux du sucre sanguin chez 80 % de cancéreux.

En présence de ces opinions contradictoires, nous avons déterminé la glycémie sur la majorité de nos néoplasiques.

La méthode employée est celle très précise de FONTÈS et TIMVOLLE [31], basée sur la coloration bleue que donne l'oxyde cuivreux avec le réactif phospho-molybdique.

Voici les chiffres que nous avons obtenus :

1 gr. 06, 1 gr. 33, 1 gr. 13, 0 gr. 86, 1 gr. 03, 1 gr. 25,
1 gr. 23, 1 gr. 16, 1 gr. 31, 1 gr. 29, 0 gr. 59, 1 gr. 59,
1 gr. 00, 1 gr. 05, 1 gr. 35, 0 gr. 90, 1 gr. 00, 1 gr. 35,
1 gr. 20, 1 gr. 16, 1 gr. 58, 1 gr. 05, 1 gr. 13, 1 gr. 50,
1 gr. 27, 1 gr. 18.

On voit que chez les cancéreux la glycémie oscille dans des limites assez étroites. Quelles sont chez l'homme normal les limites de ces variations. Suivant LÉPINE, le sang de l'individu sain contient de 0 gr. 75 à 0 gr. 95 ; de 0 gr. 88 à 1 gr. 05 (GRIGAUT) ; de 0 gr. 88 à 1 gr. 31 (GILBERT et BAUDOIN) ; environ 1 gr. 34 (de Ronzo) ; jusqu'à 1 gr. 50 (REICHER et STEIN), de sucre réducteur pour 1000 grammes de sang.

De ces chiffres, il nous semble rationnel de conclure que, de 1 gramme à 1 gr. 30, la glycémie est normale, normale forte de 1 gr. 30 à 1 gr. 50 et que seulement au-dessus de 1 gr. 50 on peut conclure à une hyperglycémie.

L'examen des chiffres précités établit que dans la grande majorité des cas, la glycémie des cancéreux est normale et indépendante de la localisation ou du degré

d'envahissement de l'affection. Une glycémie normale se rencontrant aussi bien dans le carcinome des organes internes que dans les tumeurs cutanées ; à la période du début comme dans la phase terminale.

Deux fois seulement sur vingt-six cas examinés, nous avons trouvé une glycémie légèrement supérieure à 1 gr. 50. Chez ces malades, et a fortiori chez les autres, nous n'avons pas trouvé de glucose dans les urines. En résumé, l'étude de la glycémie chez les néoplasiques ne peut apporter un élément de diagnostic ou de pronostic. Une hyperglycémie simplement fréquente nous paraît d'ailleurs incompatible avec certains faits.

Comment, par exemple, concilier un état hyperglycémique avec les propriétés hypoglycémiantes des extraits de tumeurs. Des substances à propriétés identiques à celles de l'insuline (« insulinoïde ») ont été signalées par G.-T. CORI [21] et par ALDERS, H. CHIARI et D. LASZLO [3]. F. SILBERSTEIN, FREUND et REVESZ [72] trouvent également que les extraits de cancers humains produisent chez le lapin un abaissement de la glycémie. Fait qui fut confirmé par ROFFO et CORRÉA [67] et par Ph. BARRAL [5].

De plus, les travaux de WARBURG n'apportent pas un argument en faveur d'une élévation du taux de la glycémie. Cet auteur a montré [82] que la cellule cancéreuse vit en grande partie aux dépens d'un processus de fermentation masquant l'intensité respiratoire et de ce fait consomme beaucoup de glucose avec production exagérée d'acide lactique (BIERICH [7], LASNITZI [43], ROFFO et GRIOT [68], WARBURG et STAHL [83].

La consommation élevée de sucre par la cellule cancéreuse a été mise en évidence par KRONTOWSKI et BRONS-

TEIN [40] et par la mesure directe de la glycémie que TADENUMA, HOTTA et HOMMA [78] ont trouvé abaissée au sortir des tumeurs.

Enfin, un état d'hyperglycémie devrait faire songer non seulement à une insuffisance hépatique, mais surtout à une carence insuliniennne et rendrait légitime l'hypothèse d'une certaine parenté entre le cancer et le diabète.

Les statistiques de BOAS, OESTREICHER, BRAUNSTEIN [16] sur les rapports entre ces deux maladies montrent que très rarement l'une de ces affections se complique de l'autre. Et les résultats négatifs de l'insulinothérapie du cancer et l'accélération de la prolifération constatée par de nombreux expérimentateurs : STULERNE [75], BOIVIN [14], CIOFFARI et PICCALUGA [20], Ph. BARRAL [5] semblent bien démontrer que l'hormone pancréatique ne fait pas défaut à l'organisme cancéreux. Ceci d'ailleurs en concordance avec la glycémie normale par nous constatée.

Notons enfin les résultats encourageants obtenus par SOKOLOFF [73] et tout récemment par MM. ARLOING, JOSSERAND et CHARADON au moyen des extraits surrenaliens dont les propriétés hyperglycémiantes ont été signalées par BLUM en 1901, et l'action inhibitrice sur l'activité endocrine du pancréas, par HERTER et WAKEMANN.

Tout cet ensemble de faits semblent nous autoriser à affirmer chez les cancéreux une glycémie normale, traduisant dans les conditions ordinaires de l'alimentation une combustion régulière du glucose dans lequel se résout en définitive la quasi-totalité des hydrocarbonés apportés par les aliments.

CHAPITRE IV

GLUTATHION

Caractère essentiel de la vie et sa condition même, la respiration se résume en des réactions de combustion dont le mécanisme intime a fait l'objet de nombreuses hypothèses.

Parmi les hypothèses émises pour élucider ce phénomène d'oxydation, l'une des plus séduisantes est la théorie de WIELAND, basée sur une déshydrogénation, une activation d'hydrogène se faisant grâce à des catalyseurs. Parmi ces catalyseurs, le soufre occupe une première place comme l'ont établi de REY-PAILHADE, en 1888, et surtout HOPKINS dans de nombreux travaux publiés en 1921.

Historique.

C'est à de REY-PAILHADE [61] que revient le mérite d'avoir attiré l'attention sur l'importance du soufre comme agent oxydo-réducteur. En 1888, ce savant toulousain, reprenant les expériences de J.-B. DUMAS datant de 1874, établit que les cellules de la levure de bière ont le pouvoir de transformer le soufre en hydrogène sul-

furé et que beaucoup de tissus vivants jouissent de cette propriété. Il montra, en outre, que les tissus qui produisent le plus d'hydrogène sulfuré sont ceux qui consomment le plus d'oxygène. Il fut ainsi amené à conclure à l'existence d'un vecteur d'hydrogène, le philothion.

Ces travaux furent continués par GOLA, HEFFTER, mais ce sont surtout les recherches d'HOPKINS [37-38] qui ont démontré l'existence et le rôle dans les tissus d'un produit soufré particulier : le glutathion réduit.

Au point de vue chimique, le glutathion réduit est un dipeptide formé par l'union d'une molécule d'acide glutamique et d'une molécule de cysteine. Sa constitution a été récemment indiquée par QUASTEL, STEWART et TUNNICLIFFE.

Ce peptide est très soluble dans les liquides des tissus. Dans les conditions normales, il existe surtout sous sa forme réduite, son groupe SH contribuant au pouvoir réducteur des tissus. Il fixe facilement l'oxygène et passe à l'état de glutathion oxydé caractérisé par un groupe disulfure ($-S-S-$). Mais il revient à sa forme initiale sous l'influence des plus faibles réducteurs. Cette transformation réversible (glutathion réduit $\rightleftharpoons$ glutathion oxydé) est extrêmement sensible à la réaction du milieu. Peu autoxydable de part et d'autre du point neutre, il l'est d'une façon très notable au $pH=7,4$, c'est-à-dire au voisinage du pH des tissus. Il s'ensuit que dans les conditions normales de l'organisme le glutathion, existant sous sa forme réduite dans les tissus, joue le rôle d'un transporteur d'oxygène capable de provoquer les oxydo-réductions intra-cellulaires.

La recherche et le dosage de ce composé ont permis d'établir sa distribution dans les organes vivants et d'apporter des preuves de son importance biologique.

La réaction employée pour sa mise en évidence dans les tissus est la réaction au nitro-prussiate alcalin (coloration rouge violacé), réaction caractéristique du groupe SH en général, dont le glutathion réduit n'est qu'un exemple.

D'autre part, le dosage du glutathion est basé sur l'oxydation du groupe sulfhydryle au moyen d'une solution, titrée d'iode. L'indicateur de fin de réaction peut être soit l'empois d'amidon, soit le nitro-prussiate. Des recherches ont été faites sur la sensibilité de ces réactifs. D'après BLANCHETIÈRE et MÉLON [13], l'empois d'amidon est préférable au nitro-prussiate qui conduit à des résultats trop faibles.

Signalons la méthode de KENDAHL et MASON, basée sur la transformation du ferricyanure de potassium en ferrocyanure par le groupe SH.

Pour délimiter l'importance réelle du glutathion, plusieurs biologistes ont étudié ses variations dans les divers organes. Les travaux les plus importants à ce sujet sont dus à TUNNCLIFFE et à BLANCHETIÈRE et BINET [10-11-12]. Ces auteurs ont montré en particulier la haute teneur du foie, des reins, des surrénales et du muscle cardiaque en glutathion.

Puis les recherches se sont étendues aux variations de ce composé dans les états pathologiques. Dans la tuberculose (HUGOUNENQ et DELORE [24]), et notamment dans le cancer.

Etudiant la teneur en glutathion du sarcome et des tissus normaux, LECLoux, VIVARIO et FIRKET [44] notent que les tissus cancéreux contiennent plus de glutathion que les autres tissus de même origine. Ces résultats sont confirmés par les recherches de VOEGTLIN et JOHNSON [81], de B. E. HOLMES [36], de YAOI et NAKAHARA [87] et de BIERICH et ROSENBOHM [7], qui concluent que la teneur des tissus cancéreux en glutathion est élevée et de même ordre que celle des tissus normaux les plus riches de l'organisme.

Il nous semble utile à ce propos de faire un rapprochement entre le glutathion et l'hormone pancréatique. Des recherches récentes ont montré en effet une certaine parenté chimique entre le glutathion et l'insuline que l'état actuel de nos connaissances conduit à considérer comme formée par l'union d'un groupe sulfuré labile avec un support polypeptidique ou protéosique. Cette molécule serait vulnérable, quant à sa propriété hypoglycémiante, soit par son groupe sulfuré, soit par son groupe polypeptidique, ainsi qu'il ressort des expériences d'ABEL et GEILING et de TAYLOR.

Etant données cette analogie chimique et l'action favorisante de l'insuline sur la croissance des tumeurs, il nous semble permis de voir dans ce complexe, non seulement un des facteurs de l'intensité de la respiration de la cellule cancéreuse, dont RUSSEL et WOGLOM [70], WATERMAN et DIKEN [84] ont apporté la preuve, mais peut être aussi une des causes favorisantes de la prolifération tumorale.

Devant les résultats des recherches précitées, qui affirment l'abondance de ce composé dans les tissus cancé-

reux, nous avons été amené à chercher si la teneur du sang en glutathion était modifiée au cours de la néoplasie.

En dernière analyse, nous avons effectué le dosage sur le sang, préalablement débarrassé des albumines par défécation à l'acide trichloracétique.

Le sang, 10 centimètres cubes au minimum, est prélevé par ponction veineuse, en évitant la stase qui détermine un abaissement du glutathion réduit par asphyxie locale et immédiatement déféqué par addition d'une égale quantité d'acide trichloracétique à 20 %. Le mélange bien homogène, est filtré. Sur le filtrat, on dose le glutathion réduit par l'iode N/100, préparé au moment de l'emploi, en se servant d'une burette graduée en vingtièmes de centimètre cube. Un centimètre cube d'iode N/100 correspond à 2 mgr. 5 de glutathion réduit.

On pourrait objecter que la solution d'iode est susceptible d'agir sur les autres complexes existant normalement dans le sang. Les travaux d'HOPKINS et des recherches personnelles nous ont montré que dans les conditions du dosage, la solution d'iode n'agit pas sur l'urée, l'acide urique, la créatinine, etc.

Nous avons déterminé la glutathiémie normale chez quelques individus sains. Les chiffres que nous avons trouvés sont les suivants : 400 milligrammes, 366 mgr. 66, 275 milligrammes, 250 milligrammes pour mille. La teneur normale du glutathion dans le sang de l'homme oscille donc entre 250 et 400 milligrammes par litre. Ce sont d'ailleurs les chiffres indiqués par FIESSINGER [29].

Voici les résultats que nous avons obtenus chez les

cancéreux auxquels nous avons pu faire cette détermination :

225, 281, 400, 250, 233,33, 405, 312, 312,5, 300.
400, 225, 250, 333, 400, 375, 330,8.

L'examen de ces chiffres montre que sur 16 cas, deux fois seulement, nous avons trouvé une teneur en glutathion abaissée.

Il nous semble donc légitime de conclure que le glutathion réduit du sang n'est pas ou très rarement modifié au cours de la néoplasie et que son dosage ne peut extérioriser les modifications que peut apporter la maladie cancéreuse au métabolisme général.

OBSERVATIONS

Les observations qui suivent n'ont pas la prétention d'être des observations cliniques complètes. L'état général des malades et leur régime alimentaire ont spécialement retenu notre attention. A leur examen, on s'étonnera peut-être de noter des analyses moins complètes que d'autres, l'état de certains malades n'ayant pas permis des prélèvements suffisants de sang.

OBSERVATION N° I

Briv... Catherine, 70 ans. Salle Gondi, n° 2 (D^r Garin).

Diagnostic. — Néoplasme du sein avec généralisation. Mauvais état général. Alimentation réduite.

Glycémie : 1 gr. 06.

Urine : diurèse, 1 litre.

Urée : 0 gr. 12.

Ni sucre, ni albumine.

Uricémie sérique : 0 gr. 02.

Acide urique : 0 gr. 52 par
24 heures.

OBSERVATION N° II

Jau... Maria, 55 ans. Salle Gondi, n° 4.

Diagnostic. — Néoplasme du corps utérin. Assez bon état général. Alimentation normale.

Glycémie : 1 gr. 13.

Urine : diurèse, 1 litre.

Urée : 0 gr. 15.

Ni sucre, ni albumine.

Uricémie sérique : 0 gr. 025.

Acide urique : 0 gr. 50 par
24 heures.

OBSERVATION N° III

Bourg... Eléonore, 75 ans. Salle Gondi, n° 7.

Diagnostic. — Cancer ano-rectal opéré. Récidive. Bon état général. Alimentation normale.

Glycémie : 0 gr. 86.	Urine : diurèse, 1750 cc.
Urée : 0 gr. 21.	Ni sucre, ni albumine.
Uricémie sérique : 0 gr. 05.	Acide urique : 0 gr. 87 par 24 heures.

OBSERVATION N° IV

Ben... Célie, 75 ans. Salle Gondi, n° 10.

Diagnostic. — Néoplasme de l'utérus inopérable. Alimentation réduite.

Glycémie : 1 gr. 03.	Urine : diurèse, 450 cc.
Urée : 0 gr. 16.	Sucre néant.
Uricémie sérique : 0 gr. 026.	Léger disque d'albumine.
Uricémie totale : 0 gr. 10.	Acide urique : 0 gr. 58 par 24 heures.

OBSERVATION N° V

Go... Marie-Louise. Salle Gondi, n° 12.

Diagnostic. — Néoplasme du sein. Alimentation normale.

Glycémie : 1 gr. 23.	Urine : diurèse, 275 cc.
Urée : 0 gr. 25.	Ni sucre, ni albumine.
Uricémie sérique : 0 gr. 04.	Acide urique : 0 gr. 52.

OBSERVATION N° VI

Fi... Marie-Louise. Salle Gondi, n° 17.

Diagnostic. — Néoplasme du col utérin. Bon état général. Alimentation normale.

Glycémie : 1 gr. 16.	Urine : diurèse, 1 litre.
Urée : 0 gr. 22.	Pas de sucre.
Uricémie sérique : 0 gr. 036.	Disque moyen d'albumine.
	Acide urique : 0 gr. 45 par 24 heures.

OBSERVATION N° VII

Par... Salle Sainte-Marie, n° 8.

Diagnostic. — Néoplasme de l'estomac. Assez bon état général. Appétit conservé.

Glycémie : 1 gr. 31. Urine : ni sucre, ni albumine.

Glutathion : 225 mgr.

Urée : 0 gr. 25.

Uricémie sérique : 0 gr. 025.

OBSERVATION N° VIII

Ce... Marie. Salle Sainte-Marie, n° 15.

Diagnostic. — Néoplasme gastrique. Etat général conservé. Pas d'anorexie. Examen radiologique : lacune pylorique.

Glutathion : 225 mgr. Urine : 500 cc.

Glycémie : 1 gr. 29. Ni sucre, ni albumine.

Urée : 0 gr. 10. Acide urique : 0 gr. 50 par

Uricémie sérique : 0 gr. 0225 24 heures.

Uricémie totale : 0 gr. 075. Recherche du sang dans les
fèces : Adler positif.

OBSERVATION N° IX

Di... Catherine. Salle Sainte-Marie, n° 4.

Diagnostic. — Néoplasme du rectum. Etat cachectique.

Glycémie : 0 gr. 59. Vérification à l'autopsie.

Urée : 0 gr. 10.

Uricémie sérique : 0 gr. 015.

OBSERVATION N° X

Gir... Marie, 53 ans. Salle Sainte-Marie, n° 10.

Diagnostic. — Néoplasme de l'angle droit du côlon. Bon état général. Alimentation normale.

Glutathion : 281 mgr. Urine : diurèse, 1200 cc.

Glycémie : 1 gr. 59. Ni sucre, ni albumine.

Urée : 0 gr. 17. Acide urique : 0 gr. 61 par

Uricémie sérique : 0 gr. 02. 24 heures.

Recherche du sang dans les
fèces : Adler positif.

OBSERVATION N° XI

Diffr... Augustine. Salle Sainte-Marie, n° 3.

Diagnostic. — Ulcéro-néo avec sténose pylorique, vérifié à l'intervention. Assez bon état général. Alimentation restreinte en raison des vomissements fréquents.

Glutathion : 400 mgr.	Urine: ni sucre, ni albumine.
Glycémie : 1 gr.	Recherche du sang dans les
Urée : 0 gr. 17.	fèces : Adler positif.
Uricémie sérique : 0 gr. 041.	
Uricémie totale : 0 gr. 15.	

OBSERVATION N° XII

Driv... Marie, 74 ans. Salle Sainte-Marie, n° 17.

Diagnostic. — Néo gastrique confirmé par l'examen radiologique. Assez bon état général. Alimentation normale.

Glutathion : 250 mgr.	Urine : diurèse, 2500 cc.
Glycémie : 1 gr. 05.	Pas de sucre.
Urée : 0 gr. 17.	Albumine : traces légères.
Uricémie sérique : 0 gr. 029.	Acide urique : 0 gr. 90 par
Uricémie totale : 0 gr. 084.	24 heures.
	Recherche du sang dans les
	fèces : Adler positif.

OBSERVATION N° XIII

Et... Albert. Salle St-Bruno, n° 38 (D^r Cade).

Diagnostic. — Néo gastrique^e récidivant avec généralisation avancée. Appétit relativement conservé. Vérification : envahissement de la glande hépatique.

Glutathion : 233 mgr. 33.	Urine : pas de sucre.
Glycémie : 1 gr. 35.	Albumine : disque moyen.
Urée : 0 gr. 25.	Recherche du sang dans les
Uricémie sérique : 0 gr. 03.	fèces : Adler positif.

OBSERVATION N° XIV

Bue..., J., 52 ans. Salle St-Bruno, n° 1.

Diagnostic. — Ulcéro-néo, au début, du pylore vérifié à l'intervention. Bon état général. Alimentation normale.

Glutathion : 405 mgr.

Glycémie : 0 gr. 90.

Urée : 0 gr. 15.

Uricémie sérique : 0 gr. 025.

OBSERVATION N° XV

Ch... Jean, 68 ans. Salle St-Bruno, n° 37.

Diagnostic. — Néo de l'œsophage. Etat général bien conservé. Alimentation normale.

Glutathion : 312 mgr. 5.

Urine : diurèse, 1200 cc.

Glycémie : 1 gr. 33.

Ni sucre, ni albumine.

Urée : 0 gr. 35.

Acide urique : 0 gr. 49 par
24 heures.

Uricémie sérique : 0 gr. 025.

Recherche du sang dans les
fèces : Adler positif.

OBSERVATION N° XVI

Koz..., 46 ans. Salle St-Bruno, n° 6.

Malade entrant pour troubles hépatiques. Hématémèse. Mauvais état général. On pouvait suspecter la néoplasie. A la vérification : leucémie lymphatique aiguë.

Uricémie sérique : 0 gr. 07.

OBSERVATION N° XVII

Ja..., 48 ans. Salle St-Bruno, n° 15.

Diagnostic. — Néo infiltrant de la paroi gastrique, confirmé par l'examen radiologique. Assez bon état général. Appétit conservé (jus de viande).

Urée : 0 gr. 50.

Urine : sucre néant.

Uricémie totale : 0 gr. 075.

Albumine : disque léger.

OBSERVATION N° XVIII

Gir... Pierre, 67 ans. Salle St-Bruno, n° 32.

Diagnostic. — Néo gastrique avec généralisation médiastinale et pulmonaire confirmée par l'examen radiologique. Etat général touché. Peu d'appétit.

Glutathion : 312 mgr.

Urine : diurèse, 500 cc.

Glycémie : 1 gr.

Sucre : néant.

Urée : 0 gr. 80.

Léger disque d'albumine.

Uricémie sérique : 0 gr. 05.

Acide urique : 0 gr. 50 par
24 heures.

Uricémie totale : 0 gr. 11.

Recherche du sang dans les
fèces : Adler positif.

OBSERVATION N° XIX

Barr.. Jules, 72 ans. Salle St-Bruno, n° 4.

Diagnostic. — Néo du foie. Bon état général. Appétit conservé.

Glutathion : 300 mgr.

Urine: ni sucre, ni albumine.

Glycémie : 1 gr. 35.

Recherche du sang dans les

Urée : 0 gr. 30.

fèces : Adler positif.

Uricémie sérique : 0 gr. 04.

Uricémie totale : 0 gr. 125.

OBSERVATION N° XX

Morm... Jean, 75 ans. Salle St-Bruno, n° 20.

Diagnostic. — Néo de la verge opéré il y a un an. Actuellement récidive. Etat général très bien conservé. Alimentation normale.

Glutathion : 400 mgr.

Glycémie : 1 gr. 20.

Urée : 0 gr. 18.

Uricémie sérique : 0 gr. 047.

Uricémie totale : 0 gr. 135.

OBSERVATION N° XXI

Grob... François, 48 ans. Salle Bondet, n° 10 (P^r Favre).

Diagnostic. — Néo du pancréas (ictère intense). Mauvais état général. Anorexie.

Glycémie : 1 gr. 25.

Urée : 0 gr. 27.

Uricémie sérique : 0 gr. 024.

Forte présence de pigments biliaires dans le sang.

OBSERVATION N° XXII

Perr... Antoine, 44 ans. Salle St-Bruno, n° 9 (P^r Cade).

Diagnostic. — Néo de l'estomac confirmé par l'intervention. Bon état général. Alimentation normale.

Glutathion : 330 mgr. 8.

Urine : diurèse, 1200 cc.

Glycémie : 1 gr. 16.

Ni sucre, ni albumine.

Urée : 0 gr. 30.

Acide urique : 0 gr. 70 par
24 heures.

Uricémie sérique : 0 gr. 04.

Uricémie totale : 0 gr. 092.

Recherche du sang dans les
fèces : Adler positif.

OBSERVATION N° XXIII

Vir... Charles, 63 ans. Salle St-Bruno, n° 27.

Diagnostic. — Néo de l'estomac avec généralisation confirmée par l'examen radiologique. Assez bon état général. L'appétit est conservé.

Glutathion : 250 mgr.

Urine : diurèse, 600 cc.

Glycémie : 1 gr. 05.

Ni sucre, ni albumine.

Urée : 0 gr. 44.

Acide urique : 0 gr. 42 par
24 heures.

Uricémie sérique : 0 gr. 029.

Uricémie totale : 0 gr. 08.

OBSERVATION N° XXIV

Viel... Marie, 44 ans. Salle Sainte-Jeanne, n° 3 (P^r Bérard).

Diagnostic. — Néo du doigt avec retentissement ganglionnaire. Bon état général. Alimentation normale.

Glutathion : 375 mgr.

Glycémie : 1 gr. 13.

Urée : 0 gr. 20.

Acide urique sérique : 0 g. 02

OBSERVATION N° XXV

Co... Catherine, 35 ans. Salle Sainte-Jeanne, n° 4.

Diagnostic. — Néo utérin. Bon état général.

Glutathion : 400 mgr.

Glycémie : 1 gr. 27.

OBSERVATION N° XXVI

Ti... Benoit, 60 ans. — Salle Sainte-Jeanne, n° 22.

Diagnostic. — Néo du plancher de la bouche. Assez bon état général. Alimentation réduite.

Glycémie : 1 gr. 58.

Glutathion : 333 mgr.

Urée : 0 gr. 27.

Uricémie sérique : 0 gr. 015.

Uricémie totale : 0 gr. 07.

OBSERVATION N° XXVII

Sa... Jean, 33 ans. Salle Jules-Courmont (D^r Savy).

Diagnostic. — Néo du rectum. Appétit conservé. Bon état général. Alimentation normale.

• Glycémie : 1 gr. 50.

Urée : 0 gr. 21.

Uricémie sérique : 0 gr. 029.

Uricémie totale : 0 gr. 071.

OBSERVATION N° XXVIII

Van... Jules. Salle Saint-Irénée, n° 37 (D^r Pallasse).

Diagnostic. — Néoplasme de l'estomac. Régime normal.

Urée : 0 gr. 34.

Urine: ni sucre, ni albumine.

Uricémie sérique : 0 gr. 029.

OBSERVATION N° XXIX

Bern... Mariette. Salle Sainte-Blandine, n° 29 (D^r Pallasse).

Diagnostic. — Néoplasme gastrique opéré, récidivant. A eu des crises de rhumatisme articulaire. Régime normal.

Urée : 0 gr. 25.

Urine: ni sucre, ni albumine.

Uricémie sérique : 0 gr. 057.

OBSERVATION N° XXX

Ken... Louis. Salle St-Bruno, n° 38.

Diagnostic. — Néoplasme gastrique avec généralisation hépatique (ictère intense). Alimentation réduite.

Glycémie : 1 gr. 18.

Urine: ni sucre, ni albumine.

Urée : 0 gr. 35.

Présence de pigments et

Uricémie sérique : 0 gr. 05.

d'acides biliaires.

Uricémie totale : 0 gr. 11.

Recherche du sang dans les

Forte présence de pigments

fèces : Adler positif.

biliaires dans le sang.



CONCLUSIONS

Chez les malades atteints de néoplasme, quelles que soient la localisation de la tumeur et son degré de développement, nous avons constaté que :

I. — L'urée sanguine est rarement augmentée. Son taux est ou normal ou abaissé et cette diminution dénote une réduction assez fréquente du métabolisme général des albuminoïdes.

II. — L'acide urique du sérum et du sang total n'est jamais augmenté. Son taux, normal parfois, est dans la majorité des cas nettement abaissé. Cette hypo-uricémie permet d'affirmer une réduction dans le métabolisme des nucléoprotéides.

Quant à l'acide urique urinaire, dans les néoplasies comme dans bien des cas, il est fonction des apports extérieurs et ne nous paraît pas donner des chiffres susceptibles d'être interprétés.

III. — La glycémie, d'une façon générale, oscille dans les limites normales.

IV — Le glutathion du sang varie dans la grande majorité des cas, dans les limites normales de 250 à 400 milligrammes par litre et son dosage ne nous semble pas susceptible d'extérioriser les modifications que peut apporter la maladie cancéreuse au métabolisme général.

Vu :

Le Président de la thèse,

A. CADE.

Vu :

Le Doyen,

J. LÉPINE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 17 mars 1930.

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université,

JOSEPH GHEUSI.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ABDERHALDEN. — *Lehrbuch der physiologischen Chemie.*
- [2] ACHARD et PAISSEAU. — Action comparée du régime carné et du régime glyco-amylacé sur la rétention des chlorures et de l'urée. (*B. M. de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, juillet 1904.)
- [3] ALDERS (N.), CHLARI et LASZLO. — Sur le pouvoir glycolytique d'extraits ne contenant pas de cellules, de tumeurs et d'autres tissus. (*Biochem. Zeitschr.*, 1927.)
- [4] AUFRECHT. — Sur une méthode simple et facile de dosage de l'acide urique dans l'urine, le sang et les autres sérosités. (*Berliner Klinische Wochz.*, 1911.)
- [5] BARRAL (Ph.). — Expériences mettant en évidence l'action de l'insuline sur le développement du sarcome du rat. (*C. R. Soc. Biol.*, 1928. — *Soc. Méd. des Hôpitaux de Lyon*, 1928.)
- [6] BIERRY, RATHERY et M^{lle} LEVINA. — Le sucre protéidique chez les cancéreux. (*C. R. Ac. des Sciences*, 1921.)
- [7] BIERICH, KOSENBOHN et KALLE. — Sur la teneur des tissus normaux et cancéreux en acide lactique, cytochrome et glutathion. (*Zeit. physiol. Chemie*, 1927.)
- [8] BINET. — Le glutathion. (*Presse Médicale*, 1928.)
- [9] BLANCHETIÈRE. — (*Le Progrès Médical*, 1926, p. 1717.)
- [10] BLANCHETIÈRE et BINET. — Influence du régime sur la teneur en glutathion réduit des tissus du chien. (*C. R. Soc. Biol.*, 1926.)
- [11] BLANCHETIÈRE et BINET. — La teneur en glutathion réduit de quelques glandes de chien. (*C. R. Soc. Biol.* 1926.)
- [12] BLANCHETIÈRE et BINET. — Sur la teneur en glutathion des divers organes du chien. (*C. R. Soc. Biol.*, 1926.)
- [13] BLANCHETIÈRE et MÉLON. — Sur le dosage du glutathion. (*C. R. Soc. Biol.*, 1927.)
- [14] BOIVIN. — Insuline et cancer expérimental. (*C. R. Soc. Biol.*, 1927.)

- [15] BOULUD et CRÉMIEUX. — Le métabolisme de l'acide urique dans les maladies de foie. (*Jour. Méd. de Lyon*, 1921.)
- [16] BRAUNSTEIN. — Diabète et cancer. (*Deutsche Mediz. Woch.*, 1923.)
- [17] CHAUFFARD, BRODIN et GRIGAUT. — Le dosage de l'acide urique dans le sang. (*C. R. Soc. Biol.*, 1921.)
- [18] CHAUFFARD, BRODIN et GRIGAUT. — Teneur en acide urique des hématies. (*C. R. Soc. Biol.*, 1922.)
- [19] CHAUFFARD, BRODIN et GRIGAUT. — L'hypouricémie. (*C. R. Soc. Biol.*, 1922.)
- [20] CIOFFARI et PICCALUGA. — Action de l'insuline sur les tumeurs greffées. (*Tumori*, p. 387, 1926.)
- [21] CORI (G.-T.). — Teneur du tissu cancéreux en insuline. (*Journ. of Cancer Press*, 1925.)
- [22] CORI (P. et T.). — Le métabolisme des hydrates de carbone dans les tumeurs. (*Journ. of Biol. Chem.*, 1925.)
- [23] DELBET, WEYENBERG et SLAVTCHEFF. — Le pouvoir hémolytique et antitryptique du sérum des cancéreux. (*Bull. du Cancer*, 1914.)
- [24] DELORE et HUGOUNEQ. — Glutathion réduit des organes du cobaye tuberculeux.
- [25] FAUVEL. — Les idées de Haig sur l'acide urique et les maladies qu'il engendre. (*Archives médic. d'Angers*, 1905.)
- [26] FOLIN et DENIS. — On uric acid, ureo and total non protein nitrogen in human blood. (*Journ. of Biologic Chemistry*, 1913.)
- [27] FOLIN et DENIS. — Dosage colorimétrique de l'acide urique dans le sang. (*Jour. of Biol. Chem.*, 1912.)
- [28] FOLIN et WU. — A system of blood analysis. (*Journ. of Biol. Chem.*, 1919.)
- [29] FIESSINGER. — Les diagnostics biologiques.
- [30] FONTÈS et YOVANOVITCH. — Influence de l'inanition et de l'ingestion de saccharose sur l'urémie. (*C. R. Soc. Biol.*, 1925.)
- [31] FONTÈS et THIVOLLE. — Micro-dosage manganométrique du glucose. (*C. R. Soc. Biol.*, 1921.)
- [32] FREUND. — Sucre du sang des cancéreux. (*Allg. Wien. Med. Zeit.*, 1885.)
- [32 bis] GAVRILA et SPĂRCEZ. — L'épreuve de l'hyperglycémie provoquée dans les cancers de l'appareil digestif et des autres organes. (*C. R. Soc. Biol.*, 1927.)

- [33] GRIGAUT. — Procédé colorimétrique de dosage de l'acide urique dans le sang. (*C. R. Soc. Biol.*, 1920.)
- [34] GRIGAUT. — Le dosage de l'acide urique dans le sang. (*C. R. Soc. Biol.*, 1921.)
- [35] GRIGAUT. — Le métabolisme de l'acide urique. (*Biologie Médicale*, 1922.)
- [36] HOLMÈS. — Mécanisme oxydant des tissus néoplasiques. (*Biochem. J.*, 1926.)
- [37] HOPKINS. — *Bioch. Journ.*, p. 286, 1921 ; p. 787, 1925.
- [38] HOPKINS et DIXON. — On glutathione. A thermo-stable oxydation, reduction system. (*Journ. Biol. Chem.*, p. 507, 1922.)
- [39] HOUSSEY et MAZOCCHIO. — Le glutathion et les propriétés réductrices des rats décapsulés. (*C. R. Soc. Biol.*, 1927.)
- [40] KRONTOWSKI et BRONSTEIN. — Etudes sur le métabolisme dans les cultures de tissus. Recherches micro-chimiques de l'utilisation du sucre par les explantats des tissus normaux et cancéreux. (*Arch. f. exper. Zellforsch.*, 1926.)
- [41] LABBÉ et MONZABBER. — Amino-acidurie et les troubles du métabolisme azoté chez les cancéreux. (*C. R. Soc. Biol.*, 1924.)
- [42] LAMBLING. — Précis de biochimie.
- [43] LASNITZ. — Sur la glycolyse des tumeurs provoquées par les bacilles et des tissus normaux du rat. (*Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1925.)
- [44] LECLoux, VIVARIO et FIRKET. — Teneur en glutathion du sarcome et des tissus normaux. (*C. R. Soc. Biol.*, 1927.)
- [45] LENOIR, RICHEL et MATHIEU DE FOSSEY. — Etude de la glycémie des cancers du tube digestif. (*Soc. Médic. des Hôpitaux*, 1923.)
- [46] LENOIR et SARLE. — Azotémie basale chez l'homme. (*C. R. Soc. Biol.*)
- [47] LESNÉ, HASARD et LANGLE. — Teneur en acide urique du sérum des enfants. (*C. R. Soc. Biol.*, 1923.)
- [48] LÖPER, FORESTIER et TONNET. — L'hyper-albuminose paradoxale du sang des cancéreux. (*Presse Médicale*, 1921.)
- [49] LÖPER, FAROY et TONNET. — Dosage du ferment protéolytique dans le suc des tumeurs et le sérum des cancéreux. (*C. R. Soc. Biol.*, 1920.)

- [50] LÖPER et TONNET. — L'hyper-albuminose du sérum des cancéreux est due à la globuline. (*C. R. Soc. Biol.*, 1920.)
- [51] LÖPER, TINJ et TONNET. — L'équilibre azoté du sang des cancéreux. (*Progrès Médical*, 1920.)
- [52] MOREIGNE (H.). — Coloration bleue donnée par le réactif phosphotungstique en présence d'acide urique et d'une liqueur alcaline. (*Jour. pharm. et chim.*, 1898.)
- [53] MOREL et DELORE. — Glutathion réduit dans les organes cadavériques, auto-oxydation et inhibition par frigidification. (*C. R. Soc. Biol.*, 1927.)
- [54] MYERS et FINE. — The non protein nitrogenous compound of the blood in nephritis, with special reference to creatinine and uric acid. (*Journ. of Biol. Chem.*, 1915.)
- [55] PEILLOD. — Contribution à l'étude de la rétention et de l'élimination de l'acide urique au cours des néphrites chroniques. (Thèse Doctorat en pharmacie de Lyon, 1922.)
- [56] PÜCHER. — A study of the changes occurring in the blood and urine of puppies deprived of food and water. (*J. Biol. Chem.*, 1928.)
- [57] RAMOND et ZIZINE. — A propos de l'autolyse des cancéreux. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1922.)
- [58] REDING et SLOSSE. — Etudes des altérations humorales dans le cancer et le précancer. (*Le Cancer*, 1927.)
- [59] REDING et SLOSSE. — Caractère des états généraux de l'état cancéreux et précancéreux. (*Bull. du Cancer*, 1929.)
- [60] RENAUD. — Les reins et les fonctions rénales des cancéreux. (*Bull. du Cancer*, 1924.)
- [61] REY-PAULHADE (de). — Sur un corps d'origine organique hydrogénéant le soufre à froid. (*C. R. Ac. Sciences*, 1888.)
- [61 bis] RHODENBURG, BERNHARD et KREBHIEL. — Sur la tolérance du sucre dans le cancer. (*Amer. Journ. Med. Assoc.*, 1919.)
- [62] RICHET. — Dictionnaire de physiologie, article inanition.
- [63] ROBIN. — Urée et cancer. (*B. S. Méd. Hôp. de Paris*, 1881.)
- [64] ROBIN. — Elimination globale de l'azote total, urée et rapport azoturique. (*Bull. du Cancer*, 1914.)
- [65] ROBIN. — L'acide urique et les corps puriques dans le cancer. (*Bull. du Cancer*, 1914.)

- [66] RIEGLER. — Eine Kolorimetrische Bestimmungs methode der Harnsaure. (*Zeit. Anal. Chemie*, 1912.)
- [67] ROFFO et CORREA. — Sur l'existence d'insulinoïde dans le sarcome fuso-cellulaire du rat blanc. (*C. R. Soc. Biol.*, 1927.)
- [68] ROFFO et GRIOT. — La lacticémie chez les cancéreux. (*Bull. Inst. Méd. exp.*, 1927.)
- [69] ROFFO et RIVAROLA. — Le sucre sanguin chez les cancéreux. (*Memorial de l'Institut de Méd. exp.* Buenos-Ayres, 1923.)
- [70] RUSSEL et WOGLOM. — Echanges respiratoires des tissus cancéreux. (*Scientific. Report Cancer and Reseach* Londres, 1921.)
- [71] SILBERSTEIN, FREUND et REVESZ. — Teneur du sang en sucre et cancer. (*Klin. Woch.*, 1925.)
- [72] SILBERSTEIN, FREUND et REVESZ. — Sur la biochimie du carcinome. (*Biochem. Zeit.*, 1927.)
- [73] SOKOLLOF. — Extraits surrénaux et liquéfaction des tumeurs malignes. (*C. R. Soc. Biol.*, 1929.)
- [74] STEVENIN. — Pouvoir antitryptique du sérum sanguin. (Thèse de Paris, 1911.)
- [75] STULERNE. — Le rôle des glandes endocrines et l'influence de l'insuline chez les cancéreux. (*Vestnik. Chir.*, 1926.)
- [76] SURMONT, TIPREZ et DRUART. — Azotémie et réaction de Bothello. (*C. R. Soc. Biol.*, 1926.)
- [77] SUZUE et KITOZU. — (*Gann.*, 1926.)
- [78] TADENUMA-HOTTA et HOMMA. — Sur le métabolisme tumoral. (*Deutsch. Med. Woch.*, 1924.)
- [79] THIÉRY. — Application de la réaction phosphotungstique de Folin et Denis au dosage de l'acide urique dans l'urine. (*Journ. Pharm. et Chimie*, 1922.)
- [80] TRINKLER. — Le sucre sanguin moyen de diagnostic dans les maladies diverses. (*Centr. f. d. Med. Wissenschaften*, 1890.)
- [81] VOEGTLIN et JOHNSON. — On the preparation and properties of pure glutathione. (*Journ. Biol. Chem.*, 1927.)
- [82] WARBURG. — Métabolisme cellulaire et métabolisme des tumeurs. Traduction française par E. Aubel et H. Genevois. (F. Alcan, Paris.)
- [83] WARBURG et STAHL. — La fermentation lactique d'un carcinome de la vessie de l'homme. (*Klin. Woch.*, 1926.)

- [84] WATERMANN et DIRKEN. — Etudes physiologiques sur le cancer. Consommation d'oxygène de quelques tumeurs. (*Arch. neerl. de physiol.*, 1921.)
- [85] WEIL (M.-P.). — L'uricémie témoin de l'insuffisance rénale. (*C. R. Soc. Biol.*, 1921.)
- [85 bis] WEIL et GUILLAUMIN. — Acide urique et perméabilité rénale. (*C. R. Soc. Biol.*, 1922.)
- [86] WIDAL et JAVAL. — Le mécanisme régulateur de la rétention de l'urée dans le mal de Bright. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1904.)
- [87] YAOI et NAKAHARA. — La teneur en glutathion des cellules malignes, spécialement des cellules du sarcome de Rons. (*Gann.*, 1926.)

OUVRAGES GÉNÉRAUX CONSULTÉS

- ACHARD. — Troubles des échanges nutritifs. Paris, 1926, Masson, éditeur.
- ARTHUS. — Précis de chimie physiologique.
- BARRAL. — Précis d'analyse chimique biologique générale. (Baillière, 1925.)
- BARRAL (Et. et Ph.). — Analyse biologique chimique. (Baillière, 1929.)
- CADE. — Maladies de l'estomac et de l'intestin. (Collection Testut.)
- CAZENEUVE et MOREL. — Chimie organique. (Baillière, 1922.)
- DENIGÈS. — Précis de chimie analytique. (Masson, 1920.)
- FIESSINGER. — Les diagnostics biologiques.
- GLEY. — Physiologie.
- HÉDON. — Précis de physiologie.
- HUGOUNENQ. — Précis de chimie physiologique et pathologique. (Paris, 1921.)
- LAMBLING. — Précis de biochimie. (Paris, 1921.)
- LUMIÈRE. — Le cancer, maladie des cicatrices.
- MOREL (A.). — Technique chimique.
- ROGER. — Physiologie normale et pathologique.
- RONCHÈSE. — Précis d'analyse d'urine.
- THOMAS. — Cours de chimie biologique.
- YVON. — Manuel d'analyses d'urines.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
CHAPITRE PREMIER. — Urée.....	11
CHAPITRE II. — Acide urique.....	17
CHAPITRE III. — Glycémie.....	33
CHAPITRE IV. — Glutathion.....	39
OBSERVATIONS	40
CONCLUSIONS	55
BIBLIOGRAPHIE	57
